ITEM 326 : ANTI-HYPERTENSEUR

DIURETIQUE THIAZIDIQUE

Diurétique thiazidique = inhibiteur du symporteur Na/Cl au niveau du tube contourné distal rénal
- Effet natriurétique (modéré : 90% de réabsorption au niveau du tube contourné proximal) ➙ diminution des volumes extracellulaires et stimulation du système rénine-angiotensine
- Abaissement des résistances périphériques (mécanisme mal déterminé)

Mol.	- **Hydrochlorothiazide** (Esidrex®) - **Indapamide** (Fludex®) - **Ciclétanine** (Tenstaten®)
EI	- **Hypokaliémie** et **alcalose métabolique** : fréquent (moins que les diurétiques de l'anse) - **Hyponatrémie** : surtout chez le sujet âgé avec régime hyposodé et prise de boisson abondante sans apport salé - **Déplétion volémique** - **Hypercalcémie** : augmentation de la réabsorption de calcium rénale - **Hyperuricémie** : fréquente, généralement asymptomatique - **Intolérance au glucose**, **hypercholestérolémie** et **hypertriglycéridémie** : fréquent, modéré, souvent transitoire
CI	- **Allergie aux sulfamides** - **Obstacle sur les voies urinaires** - **Insuffisance rénale < 30 ml/min** (contre-indication relative) - Trouble hydroélectrolytique : **hyponatrémie, hypokaliémie**
Interaction	- **Lithium** : risque d'augmentation de la lithémie par augmentation de la réabsorption tubulaire proximale - **Médicament à risque de torsade de pointe** : potentialisation par hypokaliémie - **Digitaliques** : augmentation de la toxicité par hypokaliémie - **Produit de contraste iodé, AINS, diurétique** : déplétion sodée, risque d'insuffisance rénale aiguë

BLOQUEUR DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE = IEC/ARA2

- **Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)** : inhibition compétitive de l'enzyme de conversion diminuant la conversion de l'angiotensine 1 en angiotensine 2 et augmente les concentrations de bradykinine
- **Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)** : inhibition compétitive des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2
- Effet antihypertenseur par diminution des résistances artérielles périphériques et de la rétention hydrosodée (baisse de l'aldostérone), sans augmentation de la fréquence cardiaque ou du tonus sympathique

Molécule	**IEC** -pril	- **Enalapril** (Renitec®) - Bénazépril - Fosinopril - Moexipril - Zofénopril - **Perindopril** (Coversyl®) - Captopril - Imidapril - Quinapril - Trandolapril - **Ramipril** (Triatec®) - Cilazapril - Lisinopril
	ARA2 -sartan	- **Candésartan** (Atacand®, Kenzen®) - **Olmesartan** (Alteis®, Olmetec®) - **Losartan** (Cozaar®) - Telmisartan - **Irbésartan** (Aprovel®) - **Valsartan** (Tareg®, Nisis®) - Eprosartan
EI	- **Hypotension orthostatique** - Possible **chute brutale de la TA** après la 1ère prise si stimulation préalable du SRA (insuffisance cardiaque…) - **Toux** aux IEC = liée à l'accumulation de bradykinine et de substance P (fréquent = 5 à 20%) : toux irritative sèche, non positionnelle, survenant dans les **1 à 6 semaines**, régressive **4 jours** après arrêt ➙ A distinguer d'une toux secondaire à l'insuffisance cardiaque : **toux de décubitus** - **Hyperkaliémie** : principalement en cas d'insuffisance rénale, prise concomitante de K+ ou d'épargneur potassique - **Diminution de la fonction rénale** : ↗ transitoire de la créatininémie < 10-15% - **Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle** - **Œdème angioneurotique** : uniquement avec les IEC - **Fœtopathie au 2e et 3e trimestre** : **oligoamnios, hypoplasie pulmonaire, RCIU, dysgénésie rénale, anurie** - Captopril : **modification du goût**, **rash cutané**, **neutropénie**, **agranulocytose**	
CI	- **Antécédent d'œdème angioneurotique** (IEC) - **Grossesse** - **Sténose bilatérale de l'artère rénale** (ou unilatérale sur rein unique) - **Hyperkaliémie > 6** ➙ Diminuer les doses en cas d'insuffisance rénale **< 30 ml/min**	
Interaction	- **AINS, diurétique épargneur de potassium, sels de potassium** : risque augmenté d'hyperkaliémie - **Produit de contraste iodé, AINS, diurétique** : déplétion sodée, risque d'insuffisance rénale aiguë	

BETABLOQUANT

β-bloquant = antagoniste compétitif β-adrénergiques des catécholamines :
- Effets cardiaques : . Bradycardie = **chronotrope** négatif
. ↘ Conduction cardiaque = **dromotrope** négatif
. ↘ Contractilité cardiaque = **inotrope** négatif
. ↘ Excitabilité cardiaque = **bathmotrope** négatif
- Autres effets :
. Blocage β2 bronchique : **bronchoconstriction**
. Blocage β2 vasculaire : **libère le tonus α vasoconstricteur**
. **Stimulation du péristaltisme digestif**
. **Inhibe la sécrétion de rénine et aldostérone** = effet IEC-like
. Interfère avec le **métabolisme lipidique** et **glycémique**

Molécules

- **β1-sélectivité** = **cardio-sélectivité** : stimulation préférentielle β1 > β2
- **Activité sympathomimétique intrinsèque** (**acébutolol, pindolol**) : agoniste partiel → réduit l'effet au repos
- **Effet vasodilatateur périphérique** :
. Blocage associé des récepteurs α1-adrénergiques : **labétalol**
. Autres mécanismes vasodilatateurs : **céliprolol, cartéolol, nébivolol**
- Physico-chimique :
. **Lipophilie** : élimination hépatique, demi-vie courte, passage encéphalique (cauchemars)
. **Hydrophilie** : élimination rénale, demi-vie longue, peu de passage encéphalique

β1-sélectif	- **Acébutolol** (Sectral®) - **Aténolol** (Ternomine®) → oral ou IV - **Bisoprolol** (Bisoce®, Detensiel®)	- **Métoprolol** (Lopressor®) - **Nébivolol** (Temerit®) → vasodilatateur - **Céliprolol** (Célectol®) → vasodilatateur
Non sélectif	- **Propranolol** (Avlocardyl®) - **Timolol** (Timacor®)	- **Labétalol** (Trandate®) → voie IV, α-bloquant - **Cartéolol** (Mikelan®) → vasodilatateur

Prescription

- Choix :
. β-bloquant de l'insuffisance cardiaque (efficacité prouvée): **nébivolol**, **carvédilol**, **bisoprolol**, **métoprolol**
. Indication non cardiaque (hyperthyroïdie, migraine, anxiété, tremblement essentiel, prévention de rupture de varice œsophagienne…) : β-bloquant non cardio-sélectif = **propranolol**
. FC de repos basse ou AOMI : privilégier un β-bloquant avec effet sympathomimétique intrinsèque
- Débuter à faible posologie (surtout chez le sujet âgé), augmentation progressive de posologie
- Objectifs = critères cliniques de β-blocage : **FC de repos < 60 bpm** et/ou **FC d'effort < 110 bpm**
- Jamais d'arrêt brutal : risque de **rebond** (surtout chez le coronarien) par up-régulation des récepteurs β au niveau du myocarde (augmentant l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline)

Effets secondaires

Général	- **Diarrhée, nausée** - **Insomnie**, **cauchemars** - **Impuissance, trouble de la libido** - **Psoriasis**
Cardiaque	- **Bradycardie sinusale, asthénie** - **Trouble de conduction** : **BSA, BAV, bloc intra-ventriculaire** - **Insuffisance cardiaque**
Bronchique	- **Aggravation d'un asthme ou d'une BPCO** → Chez les patients BPCO avec pathologie cardiovasculaire, le rapport bénéfice/risque semble positif
Vasculaire	- **Refroidissement des extrémités, phénomène de Raynaud, spasme coronaire** - **Aggravation d'une AOMI** → rapport bénéfice/risque favorable aux β1-sélectifs
Métabolique	- Modification du profil lipidique : ↘ **HDL**, ↗ **LDL**, ↗ **triglycérides** (risque athérogène mineur) - Masque les signes d'**hypoglycémie** (surtout si non cardio-sélectif)

Contre-indication

- **Asthme** ou **BPCO sévère**
- **Insuffisance cardiaque sévère décompensée**
- **Bradycardie < 45 bpm**
- **BAV 2 ou 3 non appareillé**
- **AOMI** au stade d'**ischémie critique** des membres inférieurs
- **Angor de Prinzmetal**
- **Infarctus du VD en phase aiguë avant revascularisation**
- **BAV 1** (contre-indication relative)
- **Phéochromocytome** (contre-indication relative)
→ Une aggravation d'une HTA sous β-bloquant doit faire rechercher un phéochromocytome (potentialisation de l'effet α-vasoconstricteur artériel) : association systématique d'un **α-bloquant**

Interaction

- **Anti-arythmique I et III, vérapamil, diltiazem, digitaliques** : trouble de contractilité, trouble de conduction
- **Antipsychotique, antidépresseur tricyclique** : potentialisation de l'effet antihypertenseur
- **AINS** : antagonise l'effet anti-HTA des β-bloquants

INHIBITEUR CALCIQUE

Inhibiteur calcique = inhibiteur des canaux calciques voltage-dépendant de type L et diminution du flux calcique : entraîne un effet vasodilatateur périphérique
- A effet sélectif des canaux vasculaires : **dihydropyridine**
- A effet mixte vasculaire et cardiaque : **vérapamil** et **diltiazem**
➙ Le vérapamil a aussi un effet anti-arythmique de classe IV : ralentissement de l'activité sinusale et de la conduction auriculo-ventriculaire

Molécules	Dihydropyridine (-dipine)	- **Amlodipine** (Amlor®) - **Lercanidipine** (Lercan®) - **Nicardipine** (Loxen®) ➙ voie IV - **Nifédipine** (Chronadalate®) - Autres : **félodipine, isradipine, lacidipine, manidipine, nitrendipine**
	Benzothiazine	- **Diltiazem** (Monotildiem®)
	Phénylalkylamine	- **Vérapamil** (Isoptine®)
EI		- Par vasodilatation : **céphalées, vertiges, flush vasomoteur** **- Œdème des membres inférieurs** **-** Vérapamil : **constipation** - Diltiazem/vérapamil : **bradycardie**, **trouble de conduction** (BSA, BAV, bloc intra-ventriculaire), **insuffisance cardiaque** - Dihydropyridine de 1ère génération (nifédipine, nicardipine) **: tachycardie sinusale**
CI		- Vérapamil/diltiazem : BAV2 ou BAV3 non appareillé, insuffisance cardiaque - Nifédipine, nicardipine : IDM à la phase aiguë, grossesse
Interactions		- **Antihypertenseur, diurétique, dérivé nitré, antipsychotique, antidépresseur** : majoration de l'effet hypotenseur - **Dantrolène** (myorelaxant) : association contre-indiquée - Vérapamil/diltiazem : **inhibiteur puissant du CYP3A4** ➙ augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4 (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, atorvastatine, simvastatine…) - Vérapamil : - **Inhibiteur puissant du transporteur d'efflux PgP** : augmente la concentration plasmatique de dabigatran - **Anti-arythmique de classe I et III, β-bloquant, digitalique** : trouble de contractilité, trouble de conduction

ANTIHYPERTENSEURS DE 2nde INTENTION

- **α-bloquant** = antagoniste compétitif des récepteurs α1-adrénergiques des catécholamines : ↘ résistances vasculaires
- **Antihypertenseur central** = diminution de la décharge sympathique des centres vasopresseurs du tronc cérébral : agoniste des récepteurs α2-adrénergiques centraux (**clonidine**, **méthyldopa**) ou agoniste des récepteurs imidazoliniques (**moxonidine, rilménidine**)
- **Inhibiteur de la rénine** : bloqueur du système rénine-angiotensine de 2nd intention

	α-bloquant	- **Doxazosine** - **Prazosine** (Alpress®, Minipress®) - **Uradipil** (Eupressyl®, Mediatensyl®) ➙ oral ou IV	Effets indésirables - **Hypotension orthostatique** - **Réponse importante à la 1ère dose**
	Antihypertenseur central	- **Clonidine** (Catapressan®) ➙ par voie IV - **Méthyldopa** (Aldomet®) - **Monoxidine** (Physiotens®) - **Rilménidine** (Hyperium®)	- **Sécheresse buccale** - **Somnolence, trouble de la vigilance** - **Hypotension orthostatique** - **Impuissance** - **Syndrome dépressif**
	Inhibiteur de rénine -kiren	- **Aliskirène** (Rasilez®)	- EI des bloqueurs du SRA - **Diarrhées**
	Diurétique	- **Pirétanide** (Eurelix®)	
	Diurétique épargneur potassique	- **Spironolactone** (Aldactone®) - **Amiloride** (Modamide®)	
	Ouvreur des canaux K-ATP	- **Minoxidil** (Lonoten®)	